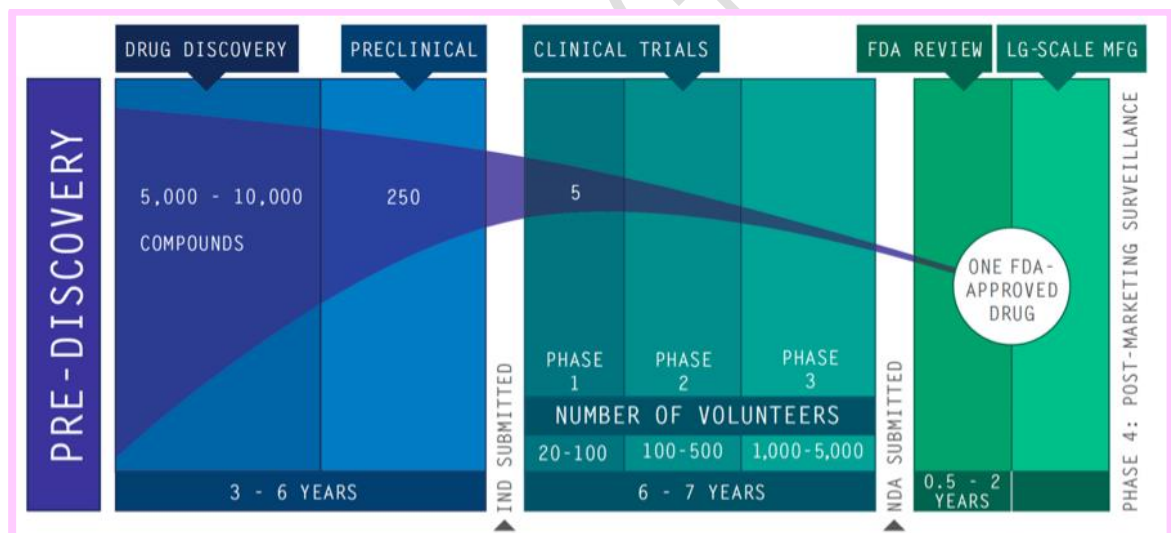


ยาใหม่ [New drug]

1. นิยาม “ ยาใหม่ [New drug ; NC or N] ”

- ยาใหม่ [New Chemical Entities] หรืออนุพันธ์ใหม่ รวมถึงสารประกอบเชิงซ้อน เอสเทอร์ หรือ เกลือใหม่ ที่ไม่เคยมีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยมาก่อน
- ยาที่มีข้อบ่งใช้ใหม่ [New Indication]
- ตำรับยาที่เป็นสูตรผสมใหม่ [New Combination] ซึ่งหมายถึง ตำรับยาผสมที่ประกอบด้วยตัวยาใหม่ที่ไม่เคยขึ้นทะเบียนยามาก่อน และ/ หรือตัวยาสำคัญที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้วตั้งแต่ 2 ชนิดผสมกันแต่ไม่ซ้ำกับตำรับยาผสมที่ขึ้นทะเบียนแล้ว
- ยาที่มีรูปแบบใหม่ของการให้ยา [New Delivery System] โดยเป็นการพัฒนาระบบนำส่งยาแบบใหม่ซึ่งทำให้ Bioavailability ของยาแตกต่างไปจากเดิมอย่างมีนัยสำคัญ
- ยาที่มีช่องทางการให้ยาแบบใหม่ [New Route of Administration]
- ยาที่มีรูปแบบใหม่ [New Dosage Form] ของยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว
- ยาที่มีความแรงใหม่ [New strength] ของยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว



รูปที่ 1 The new drug development process

2. The drug development process

2.1 Discovery and development

- Target selection : เลือกกลุ่มโรคอาการที่ต้องการจะพัฒนายา และค้นหา Biomarkers ที่เกี่ยวข้องกับ ความผิดปกติ เพื่อเป็น Target ในการพัฒนายา
- Lead identification : ใช้กระบวนการ High throughput screening (HTS) ซึ่งเป็นกระบวนการที่ใช้ robotics หรือ advance computer modeling ในการ identify compound ต่างๆ เพื่อค้นหา “ hits ” หรือ “ Leads ” [Compound ที่สามารถออกฤทธิ์ต่อ target ที่ต้องการ] คุณภาพสูง สามารถออกฤทธิ์ ได้ที่ความเข้มข้นต่ำ

- Lead optimization : เป็นขั้นตอนที่นำ hits หรือ leads มา modify โครงสร้างทางเคมี ซึ่งจะปรับปรุง potency , selectivity และ ADMET [Absorption , Distribution , Metabolism , Excretion and Toxicity] เพื่อให้ได้ Compound ที่พร้อมเป็นยา

2.2 Pre - clinical Research (in animals)

Phase	Primary goals	Dose	Patient monitor	Typical number of participants	Success rate	Notes
Preclinical	Testing of drug in non-human subjects, to gather efficacy, toxicity and pharmacokinetic information	unrestricted	scientific researcher	not applicable (in vitro and in vivo only)		

รูปที่ 2 Pre - clinical Research

- Pharmacology: efficacy (dose-response)
 - ❖ Primary pharmacology : หา main mechanism ที่สัมพันธ์กับ therapeutic effect เช่น การออกฤทธิ์เป็นแบบ agonist/antagonist, การจับกับ receptor, potency (EC50), IC50
 - ❖ Secondary pharmacology: หาฤทธิ์อื่นๆ ที่นอกเหนือจากยั้งขึ้นทะเบียนยา ซึ่งไม่สัมพันธ์กับผลการรักษา
 - ❖ Safety pharmacology: ประเมินหา dose ที่ therapeutic dose หรือมากกว่าที่อาจทำให้เกิด risk โดยศึกษา 3 กลไกหลัก “Core Battery Studies” [Central nervous system, Respiratory, Cardiovascular]
- Ethical issue in animal study
 - ❖ 3Rs
 - Replace: alternative techniques เช่น cell culture
 - Reduce: minimum of no. of animals used แต่จำนวน N ต้องเพียงพอ
 - Refine: minimize pain and suffering
- Toxicology: safety (OECD guidelines)
 - ❖ General toxicology
 - Single-dose toxicity: หา dose ที่ทำให้เกิด acute toxicity เพื่อหา LD50 โดยสังเกต onset, duration และ severity ของ toxic signs เช่น พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง, สีผิวเปลี่ยน, tremors, convulsions, การหายใจ, body weight, coma
 - Repeat-dose toxicity: เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของค่า lab ต่าง ๆ เช่น AST, ALT, total CHL, TG การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนัก organ เพื่อหา chronic or long term toxicity โดยระยะเวลาการศึกษานานกว่า single-dose toxicity
 - ❖ Genetic toxicology ทดสอบดูการมีผลต่อพันธุกรรม หรือก่อให้เกิดการกลายพันธุ์
 - ❖ Carcinogenicity
 - ❖ Reproductive and developmental toxicology

- Fertility and early embryonic development- ศึกษาเพื่อดูผลของยาต่อการตั้งครรภ์และทารกในครรภ์
- Embryonic fetal development- ศึกษาเฉพาะในหนูที่ตั้งครรภ์

❖ Special toxicology studies

- Acute dermal irritation
- Intravascular irritation
- Teratogenicity
- Mutagenicity

ยื่น IND (Investigational New Drug) application ให้ FDA ก่อนการศึกษา clinical โดยเนื้อหาใน IND มีดังต่อไปนี้

- Preclinical work (animal study and toxicity)
- The candidate drug's structure
- PK/PD, side effects
- Manufacturing information
- Clinical trial plan

2.3 Clinical Research

Phase	Primary goals	Dose	Patient monitor	Typical number of participants	Success rate	Notes
Phase I	Safety and dosage ranges, as well as potential toxicity of the new drug	often subtherapeutic, but with ascending doses	clinical researcher	20-100 normal healthy volunteers (or for cancer drugs, cancer patients)	approximately 65%	determines whether drug is safe to check for efficacy
Phase II	Efficacy and side effects	therapeutic dose	clinical researcher	100-500 patients with specific diseases	approximately 40%	determines whether drug can have any efficacy; at this point, the drug is not presumed to have any therapeutic effect whatsoever
Phase III	Efficacy and monitoring of adverse reactions	therapeutic dose	clinical researcher and personal physician	1,000-5,000 patients with specific diseases	approximately 50%	determines a drug's therapeutic effect; at this point, the drug is presumed to have some effect
Phase IV	Safety and efficacy (Postmarketing surveillance – watching drug use in public)	therapeutic dose	personal physician	anyone seeking treatment from their physician	N/A	watch drug's long-term effects

Source: https://en.wikipedia.org/wiki/Phases_of_clinical_research

รูปที่ 3 Clinical Research

ระยะที่ 1 ศึกษาความปลอดภัย (Phase I : Safety and dosage)

หลังจากมีการทดลองในห้องปฏิบัติการ และค้นคว้าวิจัยในสัตว์ทดลอง การศึกษาความปลอดภัยในระยะที่ 1 ถือได้ว่าเป็นขั้นตอนเริ่มต้นของการพัฒนายา และวัคซีนที่มีการศึกษาในมนุษย์ โดยจะให้ยาแก่อาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 20 ถึง 100 คน และจำเป็นต้องติดตามอาสาสมัครอย่างใกล้ชิด เพื่อศึกษา

การดูดซึม การออกฤทธิ์ การกระจายตัวของยาที่จำเพาะต่อร่างกายมนุษย์ ซึ่งมีความแตกต่างจากสัตว์ทดลอง ปริมาณยาน้อยที่สุดที่ใช้ในการรักษาและขนาดยาที่สูงที่สุดที่สามารถนำมาใช้ได้โดยไม่มีภาวะข้างเคียง รวมทั้ง ภาวะข้างเคียงต่างที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาในขนาดที่แตกต่างกัน ดังนั้นจากระยะนี้จะเป็นได้ว่าความปลอดภัยในการพัฒนายาเป็นสิ่งที่มีความจำเป็นอย่างยิ่ง โดยจะใช้เวลาประมาณ 2 เดือนในการทดสอบต่าง ๆ สุดท้ายจะมี ยาเพียงร้อยละ 70 เท่านั้นที่สามารถผ่านการวิจัยระยะนี้ไปได้

ระยะที่ 2 ศึกษาประสิทธิภาพ และภาวะแทรกซ้อน (Phase II : Efficacy and side effects)

ยาที่ผ่านระยะที่ 1 ได้แล้วจะได้รับการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา และภาวะแทรกซ้อนในระยะสั้นที่ อาจเกิดขึ้นได้ของยาในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรค เพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสมต่อการรักษาในโรคนั้นๆ ในระยะนี้จะใช้ เวลาตั้งแต่เดือนจนถึง 2 ปี และต้องมีผู้ป่วยที่มากเพียงพอต่อการศึกษา (100 – 500 คน) ซึ่งบางครั้งอาจต้อง มีอาสาสมัครถึงหลายร้อยคน เพื่อที่จะได้ผลลัพธ์ของยาที่เหมาะสมต่อการรักษาโรค เมื่อสิ้นสุดการศึกษาจะมียา เพียงประมาณร้อยละ 33 ที่จะสามารถพัฒนาต่อไปได้

ระยะที่ 3 ศึกษาประสิทธิภาพ และติดตามอาการไม่พึงประสงค์ (Phase III : Efficacy and monitoring of adverse reaction)

การศึกษาในระยะนี้จะทำในกลุ่มผู้ป่วยในโรคที่สนใจมากขึ้นกว่าระยะที่ 2 มักต้องใช้อาสาสมัครในการ วิจัยตั้งแต่ 1,000 ถึง 3,000 คน และต้องใช้เวลาหลายปีในการศึกษาในระยะนี้ โดยเฉลี่ยประมาณ 1 – 4 ปี บางครั้งการศึกษาในระยะนี้อาจเป็นการวิจัยขนาดใหญ่ที่ให้อาสาสมัครจำนวนมากในหลายๆประเทศทั่วโลก รวมทั้งการเปรียบเทียบกับยาหลอก หรือยามาตรฐานที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน และการทดสอบปฏิกิริยาของยาเมื่อใช้ ร่วมกันกับยาชนิดอื่น เพื่อให้ได้ทราบถึงประโยชน์ทางการรักษาที่แท้จริงของยา และอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจ เกิดขึ้นได้ในระยะยาว บางครั้งอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดได้น้อยมาก แต่มีความรุนแรงถึงชีวิต การที่มี อาสาสมัครไม่เพียงพอ และใช้ระยะเวลาศึกษาสั้นเกินไปทำให้ไม่ทราบถึงผลที่ตามมาได้อย่างครบถ้วน จาก การศึกษาพบว่าเมื่อสิ้นสุดระยะนี้จะมียาเพียงร้อยละ 25-30 ที่จะนำไปขึ้นทะเบียนยาเพื่อวางจำหน่ายใน ท้องตลาดต่อไป

2.4 FDA Drug Review

ยื่น NDA (New Drug Application) หลังทำ clinical phase III สำเร็จแล้วให้กับ FDA โดยต้องมีข้อมูล ตั้งแต่ preclinical ถึง clinical phase III โดยเนื้อหาที่ต้องมีใน report ประกอบด้วย

- proposed labeling
- safety updates
- drug abuse information
- patent information
- directions for use
- manufacturing

FDA เมื่อได้รับ NDA จะมี review team เพื่อ review ในส่วนของ clinical data, animal studies เพื่อตัดสินใจในการ approve ตัวยต่อไป

2.5 FDA Post-Market Drug Safety Monitoring

ระยะที่ 4 ติดตามหลังจากวางจำหน่าย (Phase IV : Post-marketing surveillance)

ยาที่ผ่านการศึกษาในระยะที่ 3 จะสามารถวางจำหน่ายได้ในท้องตลาด แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาผลการรักษา และอาการไม่พึงประสงค์ยังคงทำต่อเนื่อง โดยจะมีการติดตามผลที่ได้จากการใช้ยาในท้องตลาดว่ามีอันตรายในการใช้ยาในระยะยาวหรือไม่ บางครั้งผลกระทบที่เกิดขึ้นอาจใช้เวลาหลายปีจึงจะปรากฏให้เห็น หากมีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง ยาเหล่านั้นก็อาจถูกถอนออกจากทะเบียนยาและห้ามใช้ต่อไปได้

ยาสามัญ [Generic drug] และ ยาสามัญใหม่ [New generic drug]

1. นิยาม

■ ยาสามัญ [Generic drug ; G]

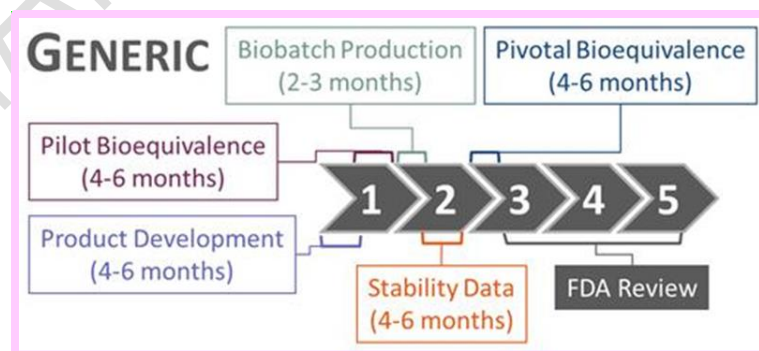
1. ยาที่มีสูตรตัวยาสำคัญ (active ingredients) และรูปแบบยา (dosage form) เหมือนกับยา ที่เคยขึ้นทะเบียนตำรับยาไว้เป็นยาสามัญ
2. ยาจำพวกวิตามินและเกลือแร่ซึ่งไม่มีตัวยาสำคัญใหม่

หมายเหตุ ยาตามข้อ 1 และ 2 ที่กล่าวมาข้างต้น จะต้องไม่มีข้อบ่งชี้ใหม่ (new indication)

■ ยาสามัญใหม่ [New generic drug ; NG]

1. ตำรับยาสามัญแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่มีสูตรตัวยาสำคัญ ขนาดความแรง และรูปแบบ ยาเหมือนกับตำรับยาต้นแบบที่เป็นยาใหม่ (New Drugs) ซึ่งได้รับอนุมัติขึ้นทะเบียนตั้งแต่ปีพ.ศ.2534
2. ตำรับยาสามัญใหม่ที่มีรูปแบบแตกต่างจากตำรับยาต้นแบบที่คณะกรรมการพิจารณาการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่เป็นยาสามัญใหม่พิจารณาอนุญาต

2. The drug development process



รูปที่ 4 Generic drug development process

ขั้นตอนการวิจัยและพัฒนาสามัญ มีดังนี้

2.1 วางแผนและคัดเลือกยาต้นแบบที่จะนำมาวิจัยและพัฒนาเป็นยาสามัญ

ศึกษาแนวโน้มของตลาดยา ตรวจสอบสิทธิบัตรของยาต้นแบบที่หมดอายุแล้ว หรือใกล้จะหมดอายุ รวมไปถึงสิทธิบัตรที่ถูกเพิกถอนจากการฝ่าฝืนข้อบังคับของหน่วยงานที่รับผิดชอบ ทั้งนี้เมื่อได้ทำการคัดเลือกยา

ต้นแบบมาแล้ว ให้ทำการตรวจสอบลักษณะเฉพาะของยา และรูปแบบของผลิตภัณฑ์ว่ามีส่วนประกอบอะไร มีกระบวนการผลิตแบบไหน ทั้งนี้เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการพิจารณาถึงการออกแบบผลิตภัณฑ์ยาสามัญต่อไป

2.2 การออกแบบผลิตภัณฑ์ยาสามัญ และกระบวนการผลิต

ให้ดูจุดประสงค์ของการพัฒนายา ว่าต้องการใช้ผลิตภัณฑ์กับกลุ่มผู้บริโภคแบบไหน เพื่อใช้ในการศึกษาก่อนการตั้งตำรับ ขั้นตอนการพัฒนาสูตรตำรับ วิธีการผลิต การเพิ่มขนาดการผลิต การออกแบบศึกษาความคงสภาพ รวมถึงการออกแบบการศึกษา Bioequivalent studies ซึ่งสามารถนำหลักการของ QbD มาใช้ในการออกแบบผลิตภัณฑ์ในวิธีการผลิตรวมถึงการวิเคราะห์เพื่อให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น

2.3 ศึกษาและเปรียบเทียบระหว่างยาสามัญที่พัฒนาขึ้นกับยาต้นแบบ

ยาสามัญที่พัฒนาขึ้นจะไม่มีการศึกษาทางคลินิกหรือในสัตว์ทดลอง แต่มีการศึกษา BE หรือ Biowaiver เพื่อยืนยันว่ายาสามัญที่พัฒนามีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับยาต้นแบบ สำหรับยาตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา BE ต้องได้รับอนุญาตก่อนการผลิต

Innovator product (NDA requirement)	Generic product (ANDA requirement)
1. Chemistry	1. Chemistry
2. Manufacturing (GMP)	2. Manufacturing (GMP)
3. Control	3. Control
4. Labeling	4. Labeling
5. Testing	5. Testing
6. Animal studies	6. Equivalent studies e.g. BE, Biowaiver
7. Clinical studies (BA/Safety/Efficacy)	

2.4 Bioequivalent studies

ทำขึ้นเพื่อพิสูจน์ว่ายาสามัญที่พัฒนาขึ้น ซึ่งมีตัวอย่างสำคัญ ความแรง ช่องทางการบริหารยา ขอบ่งใช้ และรูปแบบยาเดียวกันกับยาต้นแบบ ให้ผลการรักษาที่เท่าเทียมกันกับยาต้นแบบ สามารถนำมาใช้ทดแทนกันได้

ยาที่ไม่ต้องทำการศึกษา BE	ยาที่ต้องทำการศึกษา BE
- ยาฉีดที่เป็น Aqueous solution (IV, IM, SQ) - Oral solution (syrup, elixir, tincture) - Powder for reconstitution - Otic products - Ophthalmic products - Inhalation and topical products ที่เป็น aqueous solution และ Gas product	- ยาซึ่งมีหลักฐานหรือรายงานทางวิชาการที่เชื่อถือ ระบุว่าให้ผลการรักษาไม่เท่าเทียมกับยาต้นแบบ - ยาที่เป็น Narrow therapeutic index หรือกราฟ ความสัมพันธ์ระหว่างผลการรักษาและขนาดยา ค่อนข้างชัน - ยาที่ออกแบบให้มีการปลดปล่อยตัวยาในลักษณะ พิเศษ เช่น Sustained release - ยาที่มีคุณสมบัติทาง Physicochemical ที่อาจทำให้ BA เปลี่ยนแปลง เช่น มีค่าการละลายน้อยกว่า 5

ยาที่ไม่ต้องทำการศึกษา BE	ยาที่ต้องทำการศึกษา BE
	mg/ml มีปริมาณการละลายน้ำน้อยกว่า 50 % ในเวลา 30 นาที หรือ Dissolution test (F2) ต่างจากยาต้นแบบอย่างมีนัยสำคัญ - ยาที่มีการดูดซึมในทางเดินอาหารบริเวณจำเพาะเจาะจง หรือดูดซึมได้น้อย และมีการแปรปรวนสูง ยาที่ถูกละลายเป็นปริมาณในทางเดินอาหาร หรือตกก่อนเข้ากระแสเลือด และยาที่เป็น non-linearity PK - ยาอื่นๆ ซึ่งคณะกรรมการอาหารและยา พิจารณาเห็นสมควรให้ศึกษาชีวสมมูลเพื่อยืนยันประสิทธิภาพ เช่น ยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน, AZT

2.5 การยื่นขึ้นทะเบียนยาสามัญ

ตามเกณฑ์ของการขึ้นทะเบียน ASEAN

2.6 การขยายขนาดการผลิตไปสู่ระดับ Production/Commercial scale

ต้องมีการศึกษามาแล้วว่าการเพิ่มระดับการผลิตไม่ส่งผลต่อคุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิภาพ โดยอาศัยข้อมูลที่ได้จากการศึกษา BE ก่อนหน้า ซึ่ง 3 Batches ที่ผลิตนั้นจะต้องมีข้อมูล Dissolution, Assay ไม่ต่างจาก Batches ที่ใช้ในการศึกษา BE

การศึกษาก่อนการตั้งตำรับ [Pre-formulation]

เป็นหนึ่งในขั้นตอนการพัฒนาสูตรตำรับ โดย Concept/แนวคิดในการศึกษาก่อนการตั้งตำรับ หลักๆ คือ ศึกษาข้อมูลโดยทั่วไปของตัวยา คุณสมบัติทางกายภาพและเคมีของตัวยา เพื่อให้สามารถตั้งตำรับที่มีความคงตัวสูง ดูดซึมดี สามารถผลิตในระดับอุตสาหกรรม ซึ่งข้อมูลทาง Pre-formulation มีความสำคัญมากในการตั้งตำรับยา โดยเฉพาะยาใหม่ๆ ที่ไม่มีข้อมูลทางด้านนี้เลย จำเป็นต้องทำการทดลองภายใต้หัวข้อต่างๆ จนได้ข้อมูลครบถ้วน

1. คุณสมบัติสถานะของแข็ง (Solid-state characteristic)

■ Crystal properties (Amorphous and Crystalline form)

รูปแบบ Amorphous จัดเรียงตัวไม่เป็นระเบียบ น้ำเข้าแทรกล้อมรอบแต่ละโมเลกุลง่าย ทำให้ละลายได้ดี แต่ความคงตัวต่ำ ในขณะที่ Crystalline form มีการจัดเรียงตัวเป็นระเบียบ น้ำเข้าแทรกล้อมรอบโมเลกุลยาก ทำให้ละลายยาก แต่มีความคงตัวดี

■ Polymorphism

เป็นภาวะสารหนึ่งมีรูปแบบผลึกได้หลายชนิด โดยผลึกที่เสถียรที่สุด จะมีจุดเดือด จุดหลอมเหลวสูงที่สุด แต่ละลายน้ำน้อยสุด เรียกว่า Stable form ในขณะที่ผลึกรูปแบบอื่น เรียกว่า Metastable form โดยการ

เปลี่ยนสภาพผลึกไปมาในแต่ละรูปแบบผลึก จะเกิดที่ Glass transition temperature (Tg) โดยสารจะเปลี่ยนไปเป็นรูปแบบผลึกที่เสถียรมากกว่าเดิม

ในทางเภสัชกรรมนิยมใช้ในรูปแบบ Stable form เนื่องจากจะเปลี่ยนสภาพไปเป็นผลึกแบบอื่นยาก ป้องกันการเสื่อมสภาพของยา อย่างไรก็ตาม Stable form ยังมีข้อจำกัดด้านความสามารถในการละลาย จึงจำเป็นต้องใช้สารช่วยเพิ่มการละลายของยา

■ Salt form

การทำให้ยาอยู่ในรูปเกลือ จะส่งผลต่อคุณสมบัติของยาหลายประการ ได้แก่ Solubility, dissolution, bioavailability, hygroscopicity, taste, stability, polymorphism เช่น ยาที่อยู่ในรูป salt form จะมีความสามารถในการละลายมากกว่า จึงอาจเหมาะสำหรับการเลือกพัฒนาดารับยาที่ละลายน้ำได้ยาก อย่างไรก็ตาม Salt form จะดูความชื้น ทำให้ยาบางตัวที่สามารถเกิด Hydrolysis เกิดได้มากขึ้น และความคงตัวของยาลดลงได้ จึงเป็นข้อควรระวังในการพัฒนาดารับรูปแบบยาเม็ดหรือแคปซูล

■ Solvates and hydrates form

คือการแทรกตัวทำละลายหรือน้ำเข้าไปในช่องว่างระหว่างโมเลกุลยา มีผลทำให้อัตราการละลายของยานั้นลดลงไปจากรูปแบบ Anhydrides

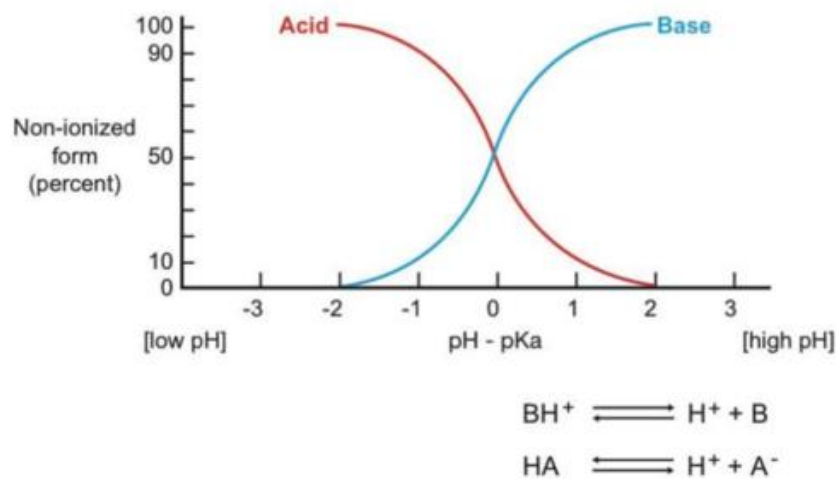
2. รูปแบบทางเคมี (Chemical form)

สิ่งที่ต้องคำนึง ได้แก่ การพัฒนายาที่มีการดูดซึมต่ำในรูปแบบ Prodrug เพื่อเพิ่มการดูดซึมยา

3. pH-pKa

ในการพัฒนาดารับยาน้ำ pH ของตำรับมีผลต่อค่าการละลายและความคงตัวของยา ซึ่งจะแตกต่างกันไปในแต่ละตัว ดังนั้น pH ที่เหมาะสมในการพัฒนาดารับยาน้ำ จึงควรเป็น pH ที่ทำให้ค่าการละลายสูง และยายังคงมีความคงตัวด้วย อย่างไรก็ตาม นอกจากคุณสมบัติด้านการละลายและความคงตัวของยา ยังต้องคำนึงถึงความเหมาะสมและ Compliance ของผู้ใช้อย่างยิ่ง เช่น หากเลือก pH ที่ต่ำหรือสูงเกินไป อาจทำให้ส่งผลต่อ packaging และการระคายเคืองต่อผู้ใช้ได้ ทั้งในตำรับยาใช้ภายนอกและยารับประทาน

สำหรับวิธีการเพิ่มการละลายมีหลายวิธี เช่น พัฒนาให้อยู่ในรูปเกลือ ซึ่งฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาจะยังคงเดิมแต่สมบัติทางกายภาพเปลี่ยนไป โดยยาในรูปเกลือจะดูความชื้นได้มาก ละลายน้ำดี



รูปที่ 5 Relationship between pH and pKa (Weak acid & Weak base)

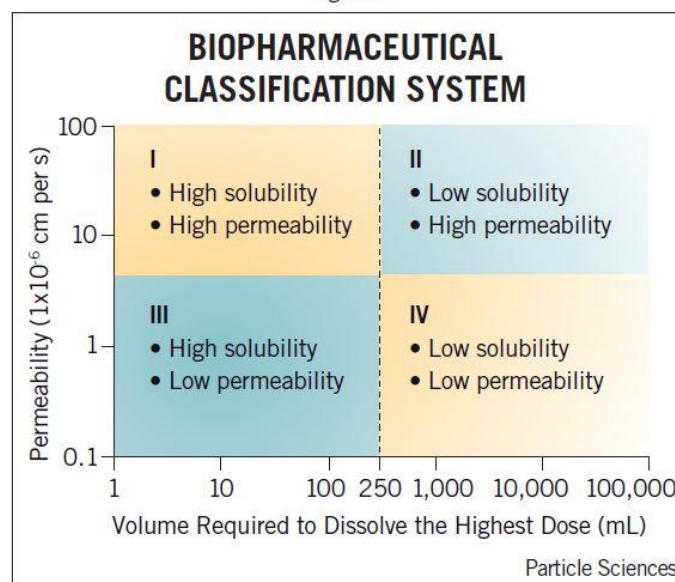
4. Solubility

ปัจจัยที่ส่งผลต่อค่าการละลาย ได้แก่ น้ำหนักโมเลกุล คือ ยิ่งน้ำหนักโมเลกุลสูงยิ่งค่าการละลายต่ำ, อุณหภูมิ โดยทั่วไป อุณหภูมิที่สูงขึ้นจะทำให้ค่าการละลายเพิ่มขึ้น, การแตกตัว คือ ยิ่งสารมีการแตกตัวมาก ยิ่งทำให้ค่าการละลายเพิ่มมากขึ้นไปด้วย, คุณสมบัติสถานะของแข็ง (Solid-state characteristic)

5. ความสามารถในการซึมผ่าน (Permeability)

ถือเป็นคุณสมบัติที่สำคัญของตัวยา เนื่องจากยาต้องซึมผ่านเยื่อเซลล์ที่มีความชอบไขมัน ถ้ายาามีคุณสมบัติชอบไขมันจะทำให้ยาซึมผ่านได้ดี แต่ยาฉีดเข้าเส้นเลือด ไม่จำเป็นต้องคำนึงถึงคุณสมบัตินี้ หากพิจารณาจากตารางการแบ่งประเภทสารตาม BCS class พบว่ายาใน Class II และ Class III มีโอกาสที่จะสามารถพัฒนาเป็นตำรับได้ง่ายกว่า Class IV โดยการเติมสารกลุ่ม Solubilizing agent และ Permeation enhancer ตามลำดับ

Figure 1



รูปที่ 6 Biopharmaceutical Classification System

6. ความชอบไขมัน (Lipophilicity)

นิยมอธิบายในรูปตัวแปร LogP ที่คำนวณจากการนำสารมากระจายในชั้นน้ำและชั้น Octanol เพื่อหาอัตราส่วนความเข้มข้นที่นำไปใช้คำนวณ Partition coefficient (P)

$$\text{โดย } \text{LogP} = \log \frac{[\text{solute}]_{\text{octanol}}}{[\text{solute}]_{\text{water}}}$$

สารที่ชอบไขมันจะมีค่า LogP สูง ในขณะที่สารที่ชอบน้ำจะมีค่า LogP ต่ำ โดยสารที่จะนำมาทำเป็นยาเกินควร มีค่า LogP เป็นบวก ส่วนสารที่จะนำมาทำเป็นยาฉีดควรจะมีค่า LogP เป็นลบ

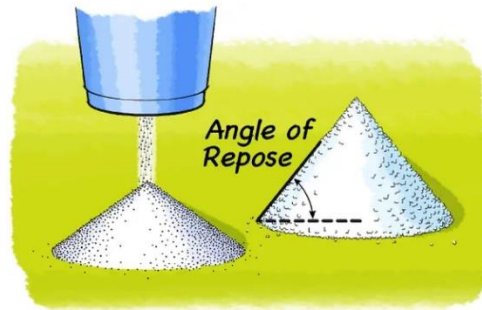
7. ขนาดอนุภาค

ผงยาควรมีขนาดใกล้เคียงกัน มีขนาดเล็กเพื่อเพิ่มการละลายของผงยา แต่ผงยาขนาดใหญ่และไหลดี จะเหมาะสมกับนำไปทำ Direct compression โดยเครื่องมือที่ใช้วัดขนาดอนุภาค ได้แก่ Laser light scattering, Coulter counter หรือกล้องจุลทรรศน์ เป็นต้น

8. Flowability

เกี่ยวข้องกับการไหล ซึ่งเกี่ยวข้องกับการผสมของผงยา การไหลผงยาลงสู่ Die (เกี่ยวเนื่องถึงน้ำหนักและความแข็งของเม็ดยา)

- $\% \text{Compressibility} = \frac{\text{Tapped density} - \text{Bulk density}}{\text{Tapped density}} \times 100$
- $\text{Hausner ratio} = \frac{\text{Tapped density}}{\text{Bulk density}} \times 100$
- Angle of repose



รูปที่ 7 การวิเคราะห์ Angle of repose

- การวัด Flow rate
เป็นการวัดน้ำหนักหรือปริมาตรของผงยาที่ไหลผ่านช่องเปิด (Orifice) ตลอดเวลา ซึ่งเป็นการวัดค่าการไหลโดยตรง

9. Compression

สามารถทราบสมบัติการตอกอัดของผงยาโดยสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความแข็งแรงและแรงที่ใช้ในการตอกอัดเพื่อเปรียบเทียบสมบัติดังกล่าว

10. Compatibility

การทดสอบความไม่เข้ากันสามารถใช้เครื่องมือ DSC, HPLC เป็นต้นโดยศึกษาจาก peak ที่เปลี่ยนแปลงไป ซึ่งสามารถศึกษาได้จากหนังสือแหล่งข้อมูลหรือพิจารณาจากสูตรโครงสร้างทางเคมี

References

- คู่มือ/หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ (New Drugs) แบบ ASEAN HARMONIZATION
- Elhassan G. Drug Development: Stages of Drug Development. Journal of Pharmacovigilance. 2015.
- Drug discovery and development. Understanding the R&D process. Innovation.org 2007.
- Muntha P. Drug discovery & development – a review. Journal of pharmacy and pharmaceutical sciences. 2016;5:135-42.
- Fda.gov [internet]. Maryland: The drug development process; [cited 2020 May 30]. Available from: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drugdevelopment-process>. <https://pharmconnection.wordpress.com/2018/09/16/การวิจัยและการพัฒนา>

- สถาบันบริหารจัดการงานวิจัยคลินิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น https://acrokku.com/?page_id=219/ความรู้เกี่ยวกับการวิจัย
- คู่มือ/หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญ (Generic Drugs) แบบ ASEAN HARMONIZATION
- คู่มือ/หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญใหม่ (New Generic Drugs) แบบ ASEAN HARMONIZATION

PHARMACY GURU